

Das Ausscheidungsmuster von endogenem
und exogenem Aldosteron in Abhängigkeit
von der Leber- und Nierenfunktion
bei Gesunden und Kranken

Berthold Leibrecht

1961

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. H. Schwiegk

DAS AUSSCHIEDUNGSMUSTER VON ENDOGENEM UND EXOGENEM
ALDOSTERON IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LEBER- UND NIERENFUNKTION
BEI GESUNDEN UND KRANKEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Berthold Leibrecht

aus Krailling

1961

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Wolff

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. H. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 7. November 1961



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A.	Einleitung	
B.	Geschichtliches	2
1.	Geschichte der Nebennierenhormone	2
2.	Die Chemie des Aldosterones	3
3.	Nachweismethoden für das Aldosteron	3
C.	Allgemeines	4
1.	Die Physiologie des Aldosterones	4
2.	Secundärer Aldosteronismus	6
a)	Nephrotisches Syndrom	6
b)	Secundärer Aldosteronismus in der Gravidität	6
c)	Hyperaldosteronismus bei Herzkrankheiten	7
d)	Hyperaldosteronismus bei Leberkrankheiten	7
3.	Aldosteronproduktion und Aldosteronausscheidung bei secundärem Aldosteronismus	8
D.	Hauptteil	10
1.	Methode des Aldosteronnachweises	10
a)	Extraktion	10
b)	Hydrolyse und nochmalige Extraktion	11
c)	Chromatographische Isolierung:	11
11.	Vorreinigung	11
12.	Papierchromatographie nach Zaffaroni	12
13.	Papierchromatographie nach Bush	14
d)	Semiquantitative Bestimmung	14
21.	Blaufärbung mit Blautetrazolium	15
22.	Gelbe Fluoreszenz im U.V.-Licht	15
2.	Eigene Untersuchungen über das Ausscheidungsmuster v. 15 freiem Aldosteron und seinem 3-oxo-Konjugat	
a)	Gesunde Normalpersonen	15
b)	Leberzirrhose und Hepatitis	16
c)	Herzinsuffizienz mit Rechtsstauung	16
d)	Niereninsuffizienz mit eingeschränktem Glomerulusfiltrat	17
3.	Ergebnisdiskussion, Figuren	17
E.	Zusammenfassung	23
F.	Literatur	25
	Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555620_0038

A. E I N L E I T U N G

Die Einteilung der Nebennierenrinden-Hormone (NNR-Hormone) in die 3 Gruppen der Glucocorticoide, Mineralocorticoide und Androgenocorticoide ist nicht gleichzusetzen mit einer präzisen Abgrenzbarkeit ihrer Wirkungsbereiche. Nur die Androgenocorticoide stehen mit ihrer Wirkung für sich, während die beiden anderen Hormongruppen wechselseitig in ihre voneinander verschiedenen Wirkungsbereiche übergreifen. Das heißt, daß die Glucocorticoide auch den Mineralhaushalt beeinflussen, allerdings in wesentlich geringerem Maße als die Mineralocorticoide. Ebenso entfalten die Mineralocorticoide eine schwache Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

Diese Tatsache ist höchstwahrscheinlich nicht durch metabolische Umwandlung der einander chemisch sehr nahe verwandten Steroide zu erklären, sondern beruht auf gleicher Funktion gleicher Seitenketten am Sterangerüst. Im Aldosteron hat man das mit Abstand wirksamste mineralotrope Hormon gefunden. Es gehen auf das Aldosteron 60% der mineralocorticoidwirkung zurück, obwohl es im Nebennierenvenenblut nur 1 - 2 % der Gesamtsteroiden ausmacht.

Die Tatsache, daß das Aldosteron nur in so geringer Menge produziert wird, ist die Hauptursache dafür, daß man erst vor rund 10 Jahren anfangen konnte es zu isolieren und seinen chemischen Aufbau zu erforschen. Seine starke, lebenswichtige Wirksamkeit auf den Elektrolythaushalt des Organismus ist der Grund dafür, daß Forscher auf der ganzen Welt sich seit Jahrzehnten bemühten, genaueres über dieses Produkt der Nebennierenrinde zu erfahren.

B. GESCHICHTLICHES

1. Geschichte der Nebennierenhormone

Daß die Zerstörung oder Entfernung der Nebennieren mit dem Leben nicht zu vereinbaren ist, wurde schon vor rund 100 Jahren durch Thomas Addison bekannt (1). Allerdings erst 1927 erkannte man, daß im Tierexperiment eine doppelseitige Adrenalectomie ein erhebliches Absinken der Na-Jonen-Konzentration und Ansteigen der K-Jonen-Konzentration im Blutserum zur Folge hat (2). Von da an konnte man auch die Zustände bei M. Addison verbessern durch hohe Gaben von Kochsalz (3).

Man versuchte anfänglich die fehlenden Nebennieren durch Gaben des schon früher entdeckten und synthetisierten Hormones des NN-Markes, Adrenalin, zu ersetzen (4). Die Mißerfolge dabei lenkten die Aufmerksamkeit auf die NN-Rinde, die von da an gesondert untersucht wurde (5). 1930 gelang es Hartman mit einem Ätherextrakt aus NNR, adrenalectomierte Katzen unbegrenzt am Leben zu erhalten (6) und einen Addisonpatienten aus der Krise zu retten (7).

Es wurden bald darauf NNR-Extrakte für den klinischen Gebrauch hergestellt, die aber sehr unterschiedlich und unbestimmbar in der Wirkung und daher schwer dosierbar und nicht ungefährlich waren.

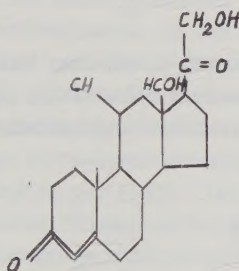
Das erste Hormon mit NNR-Wirkung, das Corticosteron, wurde 1937 isoliert, nachdem man schon vorher gefunden hatte, daß die NNR-Konzentrate zahlreiche Steroidsubstanzen enthielten. 1943 waren 28 verschiedene Steroide der NN mit deutlicher biologischer Aktivität isoliert. Bei allen wurde die androgene, glucocorticoide und mineralocorticoide Wirkung bestimmt. Stets zeigte eine "amorphe" Fraktion, die chemisch nicht weiter bestimmbar war, die stärkste Mineralocorticoidwirkung (8).

Lange Zeit gelang es nicht das chromatographisch aus dem Harn isolierte Cortison von einer nicht identifizierbaren Substanz zu trennen, welche die zu erwartende Wirkung des Cortisones auf den Mineralhaushalt im Tierversuch um das 75-fache übertraf (9). Die unbekannte Substanz wurde "sodium retaining factor" oder "Elektrocortin" genannt. Ihre Isolierung gelang 1953 nach Einführung eines zweiten chromatographischen Systemes nach Bush, welches später näher beschrieben wird (10).

2. Die Chemie des Aldosterones

Nun konnte das Electrocortin in Kristallform dargestellt werden und 1954 schon wurde seine Konstitutionsformel von Reichstein und Mitarbeitern aufgeklärt und mitgeteilt (11). Es ist ein Corticosteron-18-Aldehyd und man prägte deshalb den endgültigen Namen "**Aldosteron**".

Die Totalsynthese wurde 1955 abgeschlossen durch Schmidlin, Anner, Billeter und Wettstein (12).



3. Nachweismethoden für das Aldosteron

Der quantitative und qualitative Nachweis des "sodium retaining factor", des Electrocortin und zuletzt des Aldosterones, hat seine eigene Geschichte. Lange Zeit standen nur biologische Methoden zur Verfügung, die zum Teil zwar sehr empfindlich, aber keineswegs genau waren. Hierbei wurde an adrenaletomierten Hunden, Ratten oder Mäusen die Wirkung von Corticoid-haltigen Harnextrakten auf die renale Ausscheidung von Na und K hin untersucht. Die Tiere wurden vorher mit Na und destilliertem Wasser belastet. Um genauere Elektrolytnachweise zu ermöglichen, verwendete man zum Teil auch radioaktives Na oder K zur Belastung.

Diese Methoden wurden so verfeinert, daß es möglich war, 0,0005 mg Desoxycorticosteron durch seine Wirkung auf die Na-Retention zu bestimmen. Die quantitativen Ergebnisse jedoch waren sehr ungenau. Selbst die Einführung des Na/K - Quotienten ermöglichte die Angabe von Fehlergrenzen bei der Bestimmung nicht. Der hohe Verbrauch an Tieren und ein ungeheurer Zeitaufwand machten die Methoden sehr kostspielig.

Erst die Einführung einer physikochemischen Methode zur Isolierung von Aldosteron durch Neher und Wettstein, die auch die Aufklärung seiner chemischen

Konstitution ermöglichte, gestattete umfangreichere klinische Untersuchungen über die Aldosteronausscheidung in physiologischen und pathologischen Situationen. Der Nachteil dieser Methode war allerdings, daß sie nur eine halbquantitative Analyse von Aldosteron gestattet.

Da diese Methode in etwas abgewandelter Form auch für die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit verwendet, wurde, soll sie später genau beschrieben werden.

Eine rein chemische Isolierung oder ein chemischer Nachweis ist bis heute nicht möglich. Deshalb nimmt der Aldosteronnachweis von Neher und Wettstein die physikochemischen Mittel der papierchromatographischen Isolierung zu Hilfe.

C. A L L G E M E I N E S

1. Die Physiologie des Aldosterones

Daß das Aldosteron der bedeutendste bisher bekannte Faktor zur Regulierung des physiologischen Elektrolythaushaltes ist, wurde schon in der Einleitung angedeutet. Es liegen über seine Wirksamkeit folgende Untersuchungsergebnisse vor:

- 100-fache Wirkung des Kortexon auf die Na-Exkretion (Simpson und Tait).
- 25-fache Wirkung des Kortexon im Sinne der Na-Retention,
- 5-fache Wirkung im Sinne der K-Elimination (Dessaulles, Tripod und Schuler).
- 25-fache Wirkung von DOCA im Lebenserhaltungstest beim NN-losen Hund (Gross und Gysel).
- 30-fache Wirkung des Desoxycorticosterones in der klinischen Behandlung von Addison-Kranken (Mach).
- 25-fache Cortexonwirkung und
- 1/3 Cortisonwirkung im Leberglycogentest,
- 1/2 Cortisonwirkung im Eosinophilentest und im Kältetest.

Die normale Produktionsstätte des Aldosterones liegt in der Zona Glomerulosa der NNR, ihrer am dichtesten unter der Kapsel liegenden Schicht (Aires, Barlow, Giroud; Stachenko und Venning).

Nach zahlreichen experimentellen Beobachtungen aktiviert das Aldosteron im

distalen Nierentubulus die Rückresorption von Na-Jonen und die Sekretion von K-Jonen.

Bei exogener Kochsalzbelastung sinkt die Aldosteronproduktion, es wird vermehrt Na ausgeschieden. Bei Kochsalzeinschränkung steigt die Aldosteronproduktion, die renale Na-Ausscheidung wird vermindert (Fig. 1 im Anhang).

Die Aldosteronproduktion wird nicht durch die Ionenkonzentration im Plasma reguliert, sondern nach den heute geltenden Ansichten durch das extrazelluläre intravasale Flüssigkeitsvolumen. Ist das Flüssigkeitsvolumen im Blutgefäßsystem vermindert, so wird vermehrt Aldosteron von der Zona Glomerulosa abgegeben und damit die tubuläre Na-Rückresorption gesteigert. Dann wird durch den Anstieg der osmotischen Na-Jonen-Konzentration im Plasma die Adiuretinabgabe aus dem Hypophysenhinterlappen stimuliert und dadurch die tubuläre Wasserrückresorption gesteigert. Das Resultat des Vorganges ist die Vermehrung der intravasalen Flüssigkeit bei gleichbleibender osmotischer Konzentration. Die Aldosteronproduktion wird dann wieder eingeschränkt.

Diese Zusammenhänge sind sehr wichtig zum Verständnis der pathophysiologischen Bedeutung des Aldosterones. Hypoaldosteronismus spielt klinisch eine geringe Rolle. Primärer Hyperaldosteronismus bei NNR-Tumoren oder NNR-Hyperplasie wird im Conn-Syndrom beschrieben (13).

Von größter klinischer Bedeutung ist der sekundäre Aldosteronismus, der nach der herrschenden Vorstellung überall dort auftritt, wo eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge in bestimmten Abschnitten des Gefäßsystemes, in denen sich die Volumenrezeptoren befinden, eintritt.

Es wird von verschiedenen Seiten heute die Theorie vertreten, daß nicht das ganze intravasale Volumen ausschlaggebend für die Aldosteronproduktion sei. Die Rezeptoren für die Auslösung des Regulationsmechanismus befinden sich an einer definierten Stelle des Kreislaufes, infolgedessen spielt die Flüssigkeitsverteilung im Gefäßsystem die entscheidende Rolle.

Diese Ansicht wird gestützt durch die Mitteilung von Bartter, der aufgrund seiner Untersuchungen die Volumenrezeptoren zur Stimulierung der Aldosteronproduktion in die Gegend der Arteria Carotis Communis lokalisiert (15).

Diese Ansichten sind jedoch nicht unbestritten. Andere Untersucher fanden,

daß durch Denervation des Carotisgebietes die Aldosteronproduktionsregulation nicht gelähmt wird. Die Forschergruppe um Schwiegk glaubt das Verhältnis bestimmter intrazellulärer und extrazellulärer Elektrolyte zueinander als Initiator des Regulationsmechanismus der Aldosteronproduktion erkannt zu haben (21).

Es soll hier der secundäre Aldosteronismus untersucht werden an Hand einiger typischer Krankheitsbilder.

2. Secundärer Aldosteronismus

a) Nephrotisches Syndrom.

Beim Krankheitsbild des nephrotischen Syndromes ist der Hyperaldosteronismus am leichtesten zu verstehen. Es kommt durch die Schädigung der Niere zum Verlust von Eiweißkörpern, vorwiegend kleiner Größenordnung, aus der Blutflüssigkeit. Durch die quantitative Verminderung dieser Eiweißkörper im Plasma wird die onkotische, intravasale Flüssigkeitsbindung nicht mehr garantiert, es kommt zum Abströmen von Flüssigkeit ins Interstitium. Die Verminderung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens bringt den oben beschriebenen Regelmechanismus in Gang, es wird die Aldosteronproduktion gesteigert. Durch diese an sich sinnvolle Regulierung zur Aufrechterhaltung des Blutvolumens wird jedoch erneut Flüssigkeit und osmotisches Material für die fortschreitende Ödembildung zur Verfügung gestellt.

b) Secundärer Aldosteronismus in der Gravidität

Eigenartige Verhältnisse, die lange Zeit nicht zu erklären waren, fand man bei gesunden Graviden. Die Aldosteronausscheidung mit dem Urin erreichte im Verlauf der Schwangerschaft mit steilem Anstieg in den letzten Monaten das 5- bis 10-fache der normalen Werte. Dabei bleibt aber die Na-Ausscheidung immer im Bereich des Normalen.

Bei Gestosen ist die Ausscheidung im Durchschnitt sogar etwas niedriger als bei den normalen Graviditäten, aber die Na-Ausscheidung ist eingeschränkt.

Die Verhältnisse normalisierten sich in allen untersuchten Fällen im Verlauf weniger Tage post Partum. (Fig. 2 im Anhang)

Durch die Arbeiten von Koezorek und Mitarbeitern wurde nach eingehenden Un-

tersuchungen dieser eigenartigen Verhältnisse während der Gravidität folgende Erklärung gegeben:

Im Verlauf der Schwangerschaft steigt die Produktion von Progesteron bis auf die sehr hohen Werte von 300 mg/Tag an, was am deutlichsten an der sehr stark erhöhten Ausscheidung von Pregnan diol im Harn zu erkennen ist. Nach Landau (14) wirkt das Progesteron in diesen hohen Dosen stark natriuretisch. Die erhöhte Aldosteronausscheidung bzw. Produktion bedeutet also eine Kompensation, ohne daß damit ein krankhafter Zustand verbunden wäre.

c) Hyperaldosteronismus bei Herzkrankheiten

Fig. 3 im Anhang enthält die Ergebnisse der Arbeiten von Wolff, Koczorek und Buchhorn. Man sieht, daß bei unbehandelten rechts-links-Insuffizienzen mit Hydropsbildung die Aldosteronausscheidung erhöht, die Na-Ausscheidung vermindert ist. Diese Verhältnisse verändern sich im Sinne einer Normalisierung durch Digitalisbehandlung.

Bei Linksinsuffizienzen allein hat man nur eine geringe Abweichung von der Norm, die nicht verwertbar ist. Bei isolierten Rechtsinsuffizienzen dagegen sind die Verhältnisse wieder stark verändert wie bei den kombinierten.

Dieser Hyperaldosteronismus bei Stauungen im großen Kreislauf ist nicht leicht erklärbar. Man muß annehmen, daß die Volumenrezeptoren zur Stimulierung der Aldosteronproduktion an einer bestimmten unschriebenen Stelle des Kreislaufes sich befinden. Es spielt hierbei keine Rolle, ob diese Rezeptoren nervaler Natur sind oder nicht. Denn man weiß, daß bei Rechtsinsuffizienzen das Blutvolumen im Ganzen vermehrt ist, sei es durch verminderte renale Filtration oder als Regulation mit dem Ziel, das Herz durch vermehrte Füllung zu vermehrter Leistung zu bringen.

Man hätte also dann bei den Rechtsinsuffizienzen zwar ein vermehrtes gesamtes Blutvolumen, aber als Folge der ungenügenden Herzleistung eine ungenügende Füllung der Gefäße in den oberen Körperpartien, insbesondere in den Carotiden.

Diese Annahme wird dadurch bestätigt, daß von den hämodynamischen Ödemen auch die abhängenden Körperpartien betroffen werden, beim gehenden und stehenden Patienten die Beine, beim liegenden Patienten der Rücken.

Ebenfalls für die dargelegte Theorie spricht die Beobachtung, daß beim Gesun-

den die nächtliche Aldosteronausscheidung höher ist als die am Tage gemessene. In aufrechter Lage sind die hämodynamischen Verhältnisse zugunsten einer vermehrten Blutfülle in den unteren Körperpartien auch beim Gesunden verändert gegenüber der Horizontalen.

d) Hyperaldosteronismus bei Leberkrankheiten

Im Gegensatz zu den beiden anderen beschriebenen Krankheitsbildern mit Hydrops hat man bei decompensierten Leberzirrhosen mit Aszitesbildung auch eine erhöhte Aldosteronausscheidung und eine niedrige Na-Ausscheidung in den stationären Phasen des Hydrops. Die höchste Aldosteronausscheidung überhaupt findet man allerdings bei akuter Aszitesbildung, kurze Zeit nach Ablassen des Aszites durch Parazentese (16), (Fig. 4).

Die hohe Aldosteronausscheidung während der Aszitesneubildung ist mit der dargelegten Theorie leicht zu erklären. Durch die venöse Stauung vor der Leber und durch die entzündlich veränderte Oberfläche der Leber selbst kommt es zum Austritt von Flüssigkeit aus den venösen Kapillaren in den Bauchraum. Die im Gefäßsystem zirkulierende Blutmenge wird vermindert, dadurch die Aldosteronproduktion stimuliert, weil hierdurch auf dem Wege über Na-Retention, Erhöhung der osmolaren Konzentration, gesteigerte ADH-Abgabe, Flüssigkeitsretention, die verloren gegangene Flüssigkeitsmenge im Gefäßsystem ersetzt wird.

Schwieriger ist es, eine Erklärung zu finden für die Beobachtung, daß auch während des stationären Zustandes vor der Aszitespunktion die Aldosteronausscheidung im Harn signifikant erhöht ist und daß auch bei kompensierten Leberzirrhosen und bei einfachen Hepatitiden häufig die Aldosteronausscheidung über der Norm liegt und die Na-Ausscheidung fast immer unter die Norm gesenkt ist.

Wir kommen hier zu der prinzipiellen Frage, von welchen Faktoren die Aldosteronausscheidung im Harn überhaupt beeinflusst wird.

3. Aldosteronproduktion und Aldosteronausscheidung bei sekundärem Aldosteronismus

Als Faktoren, die die Aldosteronausscheidung mit dem Harn verändern können, kommen neben der Veränderung der Aldosteronproduktion 2 Möglichkeiten in Frage.

- a) Veränderungen des Aldosteronkatabolismus.
- b) Veränderungen der renalen Aldosteronausscheidung.

Aus Versuchen mit exogen zugeführtem Aldosteron und mit radioaktiv markiertem Aldosteron weiß man, daß von der ganzen Aldosteronproduktion im Körper etwa 6% nur im Harn wieder nachgewiesen werden können (17).

Mit Hilfe der Radioaktivität konnte man aber zeigen, daß praktisch alles Aldosteron bzw. seine Umwandlungsprodukte mit dem Harn ausgeschieden werden. 99,5% der Radioaktivität waren im Harn wieder zu finden, in der Expirationsluft nichts. Es wird also das Aldosteron nicht vollständig verbrannt zu CO₂, sondern in Form höher molekularer Metaboliten ausgeschieden.

Als Ort der Metabolitenbildung des Aldosterones kommt die Leber in Frage, besonders da man weiß, daß alle bekannten Ketosteroide in der Leber gekoppelt und umgewandelt werden, soweit dies eine Voraussetzung für die Ausscheidung ist.

Zudem wurde von Chart 1956 nachgewiesen, daß Aldosteron von Lebergewebe in vitro inaktiviert wird (18).

Es liegt also sehr nahe, daß bei gestörter Leberfunktion sich das Verhältnis von produziertem Aldosteron zu der in der Ausscheidung nachweisbaren Menge, welches bei Gesunden eine feste Größe darstellt, verändert, indem die Menge des nichtkonjugierten Aldosterones, welches nachweisbar ist, sich vermehrt auf Kosten der Konjugatformen, die nicht nachweisbar sind. Es könnte also auch eine vermehrte Aldosteronausscheidung ohne vermehrte Produktion nachweisbar sein, und dies würde zutreffen für alle Zustände mit gestörter Leberfunktion.

Es muß hier noch erwähnt werden, daß auch bei Herzkranken mit Stauung im großen Kreislauf im stationären Zustand der Ödeme sich häufig eine erhöhte Aldosteronausscheidung und eingeschränkte Na-Ausscheidung findet. Daß dies auf eine sekundär geschädigte Leberfunktion durch die Stauung zurückzuführen ist, kann kaum bezweifelt werden.

Um einen Einblick zu bekommen in die Rolle, welche die Leberfunktion für die Aldosteronausscheidung spielt, haben wir die unten beschriebene Versuchsanordnung getroffen.

Außerdem haben wir in weiteren Untersuchungen uns damit beschäftigt, welchen Einfluß die Nierenfunktion auf die Aldosteronausscheidung hat.

Da wir die Aldosteronbestimmung immer mit der Methode von Neher und Wettstein durchführten, soll die Methode genau beschrieben werden, besonders da für unsere Versuchsanordnung eine Modifikation erforderlich war.

D. H A U P T T E I L

1. Methode

Nachweisbar in der Harnausscheidung ist das freie Aldosteron und, nach Säurehydrolyse, sein 3-oxo-Konjugat. Bei unserer Versuchsanordnung laufen jeweils zwei Bestimmungen parallel, indem wir sofort nach Sammlung des 24-Stunden-Harnes die Chloroformextraktion vorgenommen haben, dann erst die wässrige Fraktion hydrolysierten und nochmals extrahierten. Beide Fraktionen mußten darauf getrennt den Analysengang durchlaufen.

a) Extraktion.

Die Extraktion wird durchgeführt mit Chloroform und ist möglich aufgrund des Lösungskoeffizienten der Steroide in Wasser und in Chloroform. Für das Aldosteron ist dieser Koeffizient unbekannt, aber er dürfte ähnlich dem für andere Steroide sein.

Es kommt bei der Auswaschung der wässrigen Lösung, wie sie im Harn vorliegt, darauf an, die ganze wässrige und unreine Fraktion sorgfältig zu erhalten und mehrmals auszuwaschen.

Ein Volumen Harn wird mit 0,3 Vol. Chloroform versetzt und 30 Minuten in einer mechanischen Apparatur geschüttelt. Dann läßt man die beiden Phasen in einem Scheidetrichter sich innerhalb von 5 Min. trennen, zentrifugiert die meist stark trübe Chloroformphase 10 Min. und fügt die wässrige Schicht der ersten wässrigen Phase zu.

Die wässrige Phase wird noch weitere 3 Male mit 0,3 Vol. Chloroform extrahiert, das Chloroform geschieden, zentrifugiert usw.. Man hat am Ende 4 Mal 0,3 Vol. = 1,2 Vol. des Ausgangsharnvolumens an Chloroform. In dieser Frak-

tion wird im weiteren Analysengang das freie Aldosteron nachgewiesen.

b) Hydrolyse und nochmalige Extraktion.

Die vollständige wässrige Phase des oben durchgeführten Trennungsganges wird jetzt durch Eintropfen konzentrierter Salzsäure unter Rühren auf einen Ph-Wert von 1,5 gebracht. Dann bleibt sie 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, um anschließend der oben beschriebenen Chloroformextraktion nochmals unterworfen zu werden.

Diese Chloroformphase muß dann noch neutralisiert und gewaschen werden.

1000 ml Chloroform werden mit 50 ml 1/10n NaOH versetzt, nach 5 Minuten manuellen Schüttelns im Scheidetrichter getrennt und die wässrige NaOH-Schicht 2 mal mit gleicher Chloroformmenge gewaschen, getrennt und dann verworfen. Alles Chloroform wird vereinigt, 3 Mal hintereinander mit 1/20 Vol. Aqua dest. gewaschen, getrennt und die wässrige Phase wiederum 2 Mal mit 1/3 Vol. Chloroform zurückgewaschen und dann verworfen. Alle Chloroformphasen werden vereinigt.

c) Chromatographische Isolierung.

11. Säulenchromatographische Vorreinigung.

Jede der beiden jetzt vorhandenen Chloroformfraktionen wird nun dem folgenden Analysengang unterworfen.

Das Chloroform wird bei maximal 50° C eingeengt, in kleine Gefäße mit genau definiertem Leergewicht umgespült und im Vakuum eingedampft und gewogen.

Nun wird ein säulenchromatographisches Verfahren angewendet, welches von Martin und Synge angegeben wurde. Die stationäre Phase ist Silika - Gel und Chloroform. Die mobile Phase ist der Harnextrakt in Chloroform und als Waschlösung

1. Chloroform / Aceton = 99 / 1
2. Chloroform / Aceton = 50 / 50.

Es wird das zwanzigfache des trockenen Harnextraktes an Silicagel abgewogen und in eine Glasfilternutsche, die nach oben verlängert und dann noch kolben-

förmig erweitert ist, eingefüllt. Die Nutsche wurde vorher unten mit etwas Watte verschlossen.

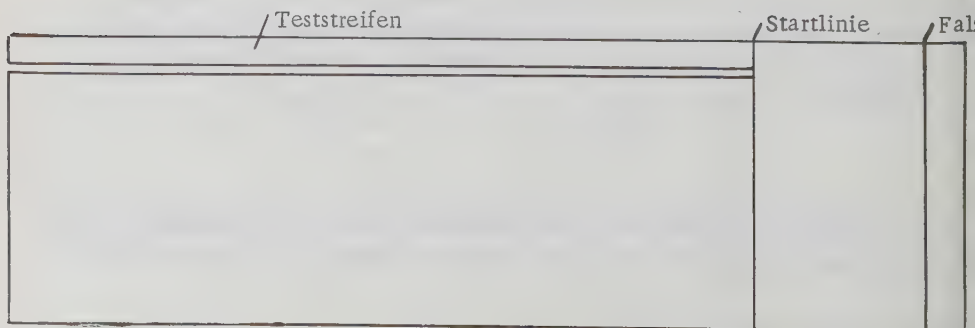
Das Chloroform wird langsam auf das Silicagel aufgetropft und dieses damit zum Verquellen gebracht. Dann wird der in möglichst wenig Chloroform (etwa 6 ml) gelöste Extrakt darübergeschichtet und, wenn alles durchgelaufen ist, nach 1 bis 2 Stunden, eluiert.

Die Eluation geschieht erst mit Chloroform / Aceton 99/1, dieses wird verworfen. Dann wird mit Chloroform / Aceton 50/50 eluiert. In dieser Fraktion sind alle NNR-Hormone, die sich im Harn befanden, enthalten. Die Lösung wird wiederum bis zur Trockne eingengt.

12. Papierchromatographie nach Zaffaroni.

Es wird im absteigenden papierchromatographischen System von Zaffaroni (19) das Cortison mit dem gleichlaufenden Aldosteron vom Hydrocortison und allen anderen Corticoiden, welche schneller laufen, getrennt. Nach den Angaben von Neher und Wettstein geben hierbei die Phasen Formamid/Chloroform bei kürzester Laufzeit die beste Trennung.

Für unsere Untersuchungen benützten wir Linters-Papier von Schleicher und Schüll (2043a), ein mittelschnell laufendes Papier. Es wird auf die Masse 50 x 15 cm zugeschnitten, wobei man darauf achten muß, daß die Längsrichtung des Papiere in der längeren Richtung der Zuschnitte eingehalten wird. Von einer Schmalseite aus werden 2 cm eingefalzt für die Beschriftung und die Startlinie nach weiteren 9 cm mit Bleistift gezogen. Von einer Längsseite her gemessen wird zwischen 1,5 und 2 cm ein 5 mm breiter Streifen ausgeschnitten, von unten aus bis zur Startlinie. Der schmale Streifen wird für Testsubstanzen mit bekannter Laufzeit verwendet.



Das Papier wird durch eine Lösung von 30%Formamid in Aceton gezogen und 1/2 Min. zum Abtropfen aufgehängt. Der eingedampfte Extrakt wird je nach seinem Gewicht in 0,1 bis 0,5 ml Methanol/Chloroform = 1/1 gelöst und mit einer Blutzuckerpipette auf der Startlinie aufgetragen. Im allgemeinen haben wir dazu nur die Hälfte der gelösten Extraktmenge verwendet und später das Endresultat verdoppelt.

Um das Trocknen der Extraktmenge auf dem Papier zu beschleunigen, haben wir über dem Arbeitsplatz mit einem elektrischen Föhn einen warmen Luftstrom erzeugt. Auf dem Teststreifen wurden 0,01 mg Cortison, ebensoviel Hydrocortison und einige Tropfen einer gesättigten Sudan III-Lösung aufgetragen. Der Farbstoff dient zur Kennzeichnung der Lösungsmittelfront.

Die Chromatographiegefäße sind aus Glas, 60 x 30 x 15 cm, mit der kleinsten Fläche als Boden bzw. Deckelöffnung. Die Papiere werden darinnen auf Glasrohrgestelle gehängt, mit einer Wanne oben zur Aufnahme der beweglichen Phase. In der Wanne wird das Chromatogramm mit einem Glastab beschwert zur Befestigung. Um die Kästen gut abzudichten, wird der obere Rand mit einem Stärkekleister verschmiert und der Deckel mit einem Sandsäckchen beschwert. Die ~~Kästen~~ stehen in einem dunklen Chromatographieraum mit einer konstanten Temperatur von 30°C.

Nach 5 Stunden, wenn die Lösungsmittelfront den unteren Papierrand erreicht hat, wird das Papier herausgenommen und in Dunkelheit bei Zimmertemperatur getrocknet, 15 bis 20 Stunden lang.

Man bedient sich nun der Tatsache, daß UV-Strahlen von Cortison, Hydrocortison und Aldosteron absorbiert werden. Die Chromatogramme werden in einer Dunkelkammer auf ein Photopapier glatt aufgespannt und bei einem Lampenabstand von 40 cm 5 sec. belichtet. Durch Vergleich des entwickelten Photopapier mit dem Chromatographiestreifen, durch die Substanzen auf dem Teststreifen geleitet, kann man jetzt die gewünschten Substanzen aus dem Chromatogramm ausschneiden und eluieren.

Der Cortisonstreifen enthält auch das Aldosteron; er wird frei hängend in einem Gerät eluiert durch einen kontinuierlichen mit einem Hähnchen regulierbaren Methanolstrom. Das Methanol läuft durch eine Kapillare, die das Papier von einer Seite her gerade berührt.

Von beiden Flächen her wird das Papier je von 5 bis 10 ccm Methanol in der Zeit von 5 bis 10 Minuten durchströmt. Testproben haben gezeigt, daß damit der Papier-

streifen völlig frei von den gewünschten Substanzen ist.

Das Aldosteroneluat wird wiederum in einem Wasserbad bei 45°C in Stickstoffatmosphäre eingengt bis zur Trockne.

13. Papierchromatographie nach Bush (20).

Nun wird endlich in der letzten Stufe das Aldosteron von dem Cortison getrennt. Es ist wieder eine absteigende Chromatographie, das System C von Bush, dazu notwendig.

Das gleiche Papierformat wie es beim Zaffaroni-System verwendet wurde, wird aufgeteilt in 6 Laufstreifen von 15 mm Breite zwischen denen jeweils 5 mm breite Streifen bis zur Startlinie hinauf ausgeschnitten sind.

Die Glasrinne in den Kästen wird diesmal mit

Toluol/Essigsäureäthylester/Methanol/Wasser = 45/5/25/25 gefüllt, das trockene Papier dann bei gut verschlossenem Kasten für 5 bis 8 Stunden eingehängt. Dann wird der Aldosteron- und cortisonhaltige Extrakt, in 0,2 ml Methanol gelöst, wiederum zur Hälfte nur (also ein Viertel des Ausgangsmateriales) mit einer Blutzuckerpipette auf der Startlinie aufgetragen.

Ein Randstreifen wird wie vorher als Teststreifen mit 0,01 mg Cortison, 0,01 mg Hydrocortison und einigen Tropfen Sudan III-Lösung beschickt. Die übrigen 5 Streifen können 5 verschiedene Harnextrakte aufnehmen.

Um bei der späteren quantitativen Auswertung genaue Vergleichswerte zu haben, trugen wir auf 6 Streifen Hydrocortisonmengen von 0,5, 1,0, 2, 3, 5, und 7 Gamma auf. Das Hydrocortison hat ja nun in diesem System die gleiche Laufzeit wie das Aldosteron.

Die Chromatographiekästen müssen bei $+40^{\circ}\text{C}$ stehen und noch besser verschlossen werden. Den Deckel haben wir deshalb mit Silikon-Hochvacuumfett abdichtet. Außerdem hat der Deckel in der Mitte einen eingeschliffenen Glasstöpsel, durch welchen das Lösungsmittel eingefüllt werden kann.

Nach 4 bis 5 Stunden ist die Laufzeit des Lösungsmittels beendet. Das Papier wird einige Minuten an der Luft getrocknet.

d) Semiquantitative Bestimmung:

Nun ist das Aldosteron genügend separiert, so daß es mit 2 verschiedenen Methoden angefärbt werden kann und jeweils durch Vergleich der Farbintensität mit

einer Farbskala die Menge abgeschätzt wird. Einige Forschergruppen haben nachgewiesen, daß das Aldosteron jetzt immer noch fremde Beimengungen hat und durch eine 3. Papierchromatographie erst genügend rein dargestellt wird (19). Für unsere Untersuchungen war die beschriebene Methode aber ausreichend.

21. Anfärben mit Blautetrazolium.

1 Vol. 0,1%iger wäßriger Blautetrazoliumlösung und 9 Vol. 2n NaOH wird als Färbelösung verwendet. Die Streifen werden rasch durch die Farblösung gezogen und vor einem weißen Hintergrund aufgehängt, wodurch die blauen Flecken deutlich sichtbar gemacht werden.

Durch das Blautetrazolium wird die Alpha - Ketol - Seitenkette am Sterangerüst angezeigt.

Die Menge des Aldosterones wird abgeschätzt durch Vergleich mit der Farbsintensität der Streifen, die mit den aufsteigenden Mengen von Cortison und Hydrocortison versehen sind.

22. Gelbe UV-Fluoreszenz im alkalischen Milieu:

Durch diese Reaktion wird das Vorhandensein von 3-Ketosteroiden angezeigt. Die mit dem alkalischen Blautetrazolium behandelten Streifen werden freihängend 15 Min. bei 90°C getrocknet. Unter dem gefilterten UV-Licht einer "Hochdruck-Quecksilberdampfampe im Strahlenbereich von 300 bis 370 mμ erhält man eine gelbe Fluoreszenz der gesuchten Stoffe.

Wieder wird durch Vergleich mit der Testskala die vorhandene Menge von Aldosteron abgeschätzt.

Aus den beiden Schätzwerten wird das arithmetische Mittel gebildet und als endgültiges Ergebnis verwertet.

2. Eigene Untersuchungen über das Ausscheidungsmuster von freiem Aldosteron und seinem 3-oxo-Konjugat

a) Gesunde Normalpersonen.

Wir haben bei 10 Normalpersonen unter normalen Ernährungsbedingungen die Ausscheidungs menge an Aldosteron mit dem 24-Stunden-Harn bestimmt. Der Durchschnittswert für freies Aldosteron war 0,77; der Durchschnittswert für das nach der Säurehydrolyse bestimmte 3-oxo-Konjugat betrug 4,05:

Nach Bestimmung an 4 aufeinanderfolgenden Tagen wurden die Versuchspersonen mit je 3 mg d-1-Aldosteron exogen belastet. 4 Tage lang war dann die Ausscheidung von freiem und konjugiertem Aldosteron bedeutend erhöht. Und zwar lagen die Werte für freies Aldosteron bei 3,85 / 24 Std., die Werte für 3-oxo-Aldosteron bei 20,25 / 24 Std.

Der Quotient, gebildet aus den täglichen Durchschnittswerten von beiden Formen der Aldosteronausscheidung, betrug an den Tagen vor und nach der Belastung immer 0,19. Diese Zahl zeigte bei den einzelnen Normalpersonen nur eine sehr geringe Schwankung. (Fig. 5 im Anhang).

b) Leberzirrhose.

Bei einer Anzahl wahllos gesammelter Fälle von Leberzirrhose war der Quotient von freiem zu konjugiertem Aldosteron sehr unterschiedlich, im Durchschnitt zwischen 2 und 3, an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.

Nach der exogenen Belastung mit 3 mg d-1-Aldosteron stieg der Quotient an weiteren 4 Tagen auf Werte, die sich zwischen 3 und 10 bewegten (Fig. 6).

Dann untersuchten wir 7 Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. Als Verhältniszahl von freiem zu 3-oxo-Aldosteron ergab sich im Durchschnitt 0,91, also gegenüber Normalpersonen eine etwa 4-fach erhöhte Ausscheidung von freiem Aldosteron im Vergleich mit seiner Konjugatform.

Bei 8 Patienten mit decompensierter Leberzirrhose war der gleiche Quotient 9,84 und damit etwa 40 mal so groß wie bei Gesunden.

Dann untersuchten wir noch 4 Patienten mit einfacher Hepatitis und erhielten als Quotient 3,77. Allerdings zeigten die Werte hier eine große Streuung, da es sich um ein wahllos gesammeltes Material von leichten und schweren Fällen handelte (Fig. 7).

c) Herzinsuffizienz mit Rechtsstauung.

Bei Herzkranken mit Stauungserscheinungen im großen Kreislauf ergab die Untersuchung, daß auch hier das Verhältnis von freiem zu konjugiertem Aldosteron gegenüber Gesunden erhöht ist. Die Erhöhung ist nur mäßig, der Quotient beträgt 1,18. Außerdem war bei den 3 untersuchten Patienten eine größere Streubreite der einzelnen Werte zu beobachten. Dies ist bei der nur sekundär geschädigten Leberfunktion wohl kaum anders zu erwarten (Fig. 8).

d) Kranke mit Niereninsuffizienz mit eingeschränktem Glomerulusfiltrat.

Um noch einen Eindruck zu gewinnen von der Rolle welche die Nierenfunktion für die Aldosteronausscheidung spielt, haben wir 3 Patienten untersucht mit Nierenerkrankungen. Die Werte der endogenen Kreatinin-Clearance lagen zwischen 28,5 % und 44,0 %.

Zum Vergleich wurde eine Normalperson und die nierenkranken Patienten mit je 0,5 mg d-1-Aldosteron belastet.

Die Harnuntersuchung ergab bei dem Gesunden eine wesentlich erhöhte Ausscheidung von Aldosteron an 3 Tagen nach der Belastung. Nach den oben beschriebenen Versuchen mit 10 Gesunden, die mit 3 mg Aldosteron belastet wurden, war nichts anderes zu erwarten.

Bei den nierenkranken Patienten war keine Erhöhung der Aldosteronausscheidung nach der Belastung feststellbar (Fig. 9).

3. Ergebnisdiskussion

Unsere Untersuchungen zeigen, daß bei Leberschädigung die Bildung der Aldosteronmetaboliten eingeschränkt ist und daß ein größerer Teil des Aldosterones als freies Aldosteron zur Ausscheidung kommt.

Mit den zur Zeit zur Verfügung stehenden Mitteln können von dem ganzen in der Zeiteinheit produzierten und über die Nieren ausgeschiedenen Aldosteron nur ca. 6% erfaßt werden. Diese 6% setzen sich zusammen aus dem nicht metabolisiert zur Ausscheidung gelangenden freien Aldosteron und aus einem Metaboliten, dem 3-oxo-Konjugat. Normalerweise beträgt die Ausscheidung an 3-oxo-Aldosteron rund das Vierfache der Ausscheidung von freiem Aldosteron.

Ist nun die Bildung des 3-oxo-Konjugates infolge gestörter Leberfunktion eingeschränkt, so darf angenommen werden, daß auch die Bildung der anderen bisher unbekannten oder nicht erfaßbaren Metaboliten ebenfalls eingeschränkt ist. Es muß dann zu einer gesteigerten Exkretion von freiem Aldosteron kommen. Der Quotient, welcher das Verhältnis von freiem Aldosteron zu 3-oxo-Aldosteron in der Ausscheidung angibt, wird mit zunehmender Schwere der Leberschädigung größer und größer.

Tabelle zu d

0,5 mg
d-1-Aldost.

Name	end. Kreat. Clear ² [ml/min/1,73 m]	%	Aldost. Ausscheidung in							+4
			-4	-3	-2	-1	+1	+2	+3	
			Tag vor					Tag nach	Bel.	
Kr.	40,7	34	4	6	6	6	10	12	6	8
Hö.	33,78	28	8	6	6	2	6	3	8	4
The.	52,9	44	1,4	1,5	2	2	1,5	4	2	3

Wenn man auch durch die Ergebnisse mit anderen Versuchsanordnungen zu der Überzeugung kommen muß, daß bei schweren Leberschädigungen in gewissen Stadien die Aldosteronproduktion im Organismus erhöht ist, so wird durch unsere Versuche gezeigt, daß die nachweisbare Aldosteronausscheidung mit dem Harn kein absolutes Maß für die Höhe der Aldosteronproduktion in diesen Fällen darstellt. Denn mit der Einschränkung der Metabolitenbildung steigt die absolute Ausscheidung an freiem Aldosteron.

Durch weitere Versuche an Nierenkranken haben wir gezeigt, daß bei eingeschränkter Filtrationsleistung der Nieren die quantitative Aldosteronausscheidung beschränkt ist. Es läßt sich in diesen Fällen eine Mehrproduktion bzw. ein erhöhter Blutspiegel von aktivem Aldosteron nicht entsprechend nachweisen durch die erhöhte Aldosteronausscheidung mit dem Harn.

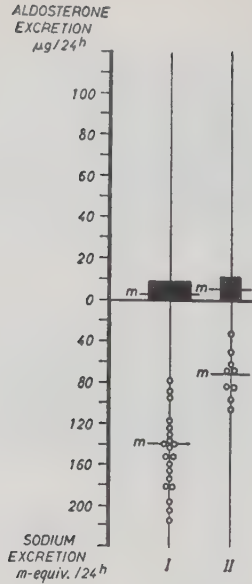


Fig. 1. Aldosteronausscheidung mit dem Harn bei normalen Personen.
 I Normalpersonen mit beliebiger Kochsalzzufuhr
 II Normalpersonen bei eingeschränkter Kochsalzzufuhr (60-80 m-equiv./ Tag)

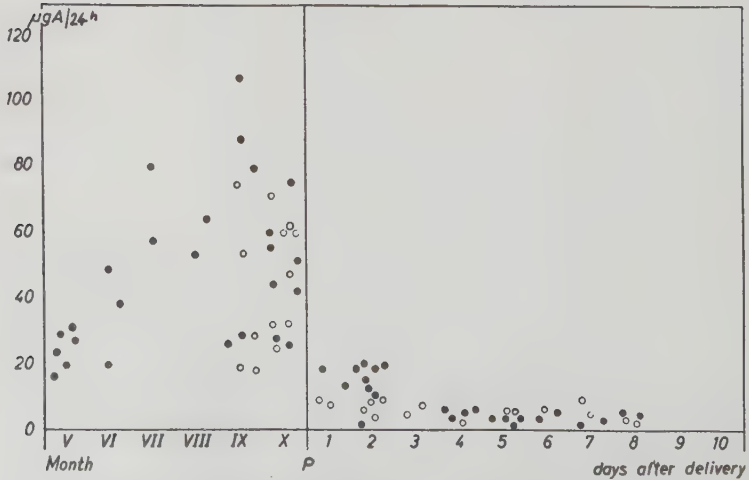


Fig. 2. Aldosteronausscheidung bei graviden Frauen.
 (•) normale Gravidität
 (o) Gravide mit Schwangerschafts-Gestosen

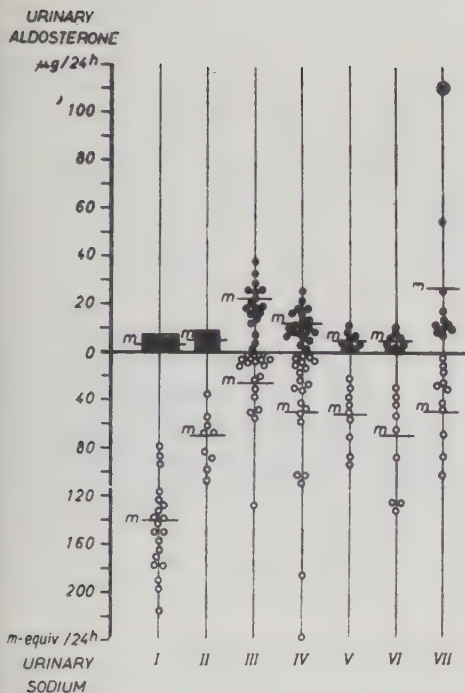


Fig. 3. Aldosteronausscheidung mit dem Harn bei Herzkranken.

I Normalpersonen mit beliebiger Kochsalzzufuhr

II Normalpersonen bei eingeschränkter Kochsalzzufuhr (60-80 m-equiv./Tag)

III Patienten mit kombinierter hydropischer Links- und Rechts-Insuffizienz

IV Patienten mit hydropischer Links- u. Rechts-Insuffizienz während der Digitalis-Behandlung

V Patienten mit hydropischer Links- u. Rechts-Insuffizienz. Rekompensation nach der Behandlung

VI Patienten mit Linksinsuffizienz

VII Patienten mit Rechtsinsuffizienz

Fig. 4. Veränderung von Plasma-Volumen, Aldosteron-Ausscheidung und tubuläre Na-Rückresorption nach Aszites-Punktion bei einem Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose

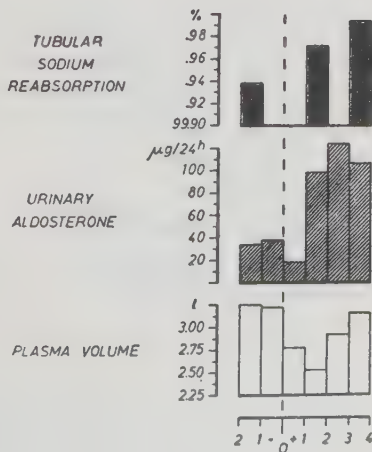
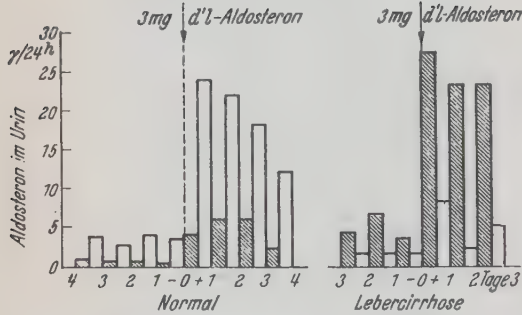
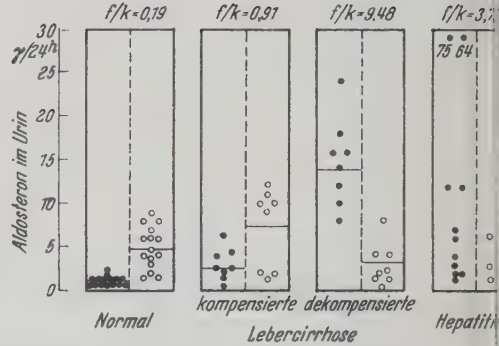


Fig. 5 u. 6



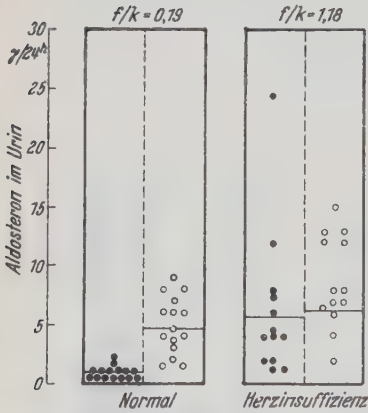
Die Ausscheidung von exogen zugeführtem d/l-Aldosteronmonoacetat (i.m. in ölgiger Lösung) bei Normalen und Patienten mit einer Lebercirrhose. *Schraffierte Säulen* freies Aldosteron. *Leere Säulen* 3-Oxo-konjugiertes Aldosteron

Fig. 7



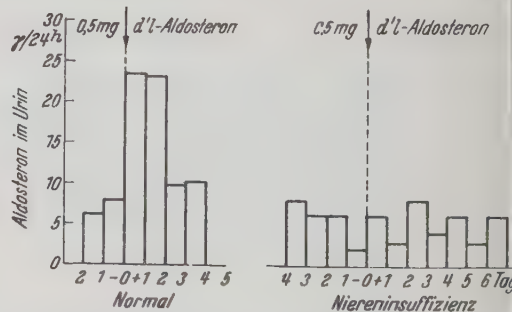
Die Ausscheidung von freiem (●) und 3-Oxo-konjugiertem (○) Aldosteron bei Normalen und Patienten mit kompensierter und dekompensierter Lebercirrhose sowie Patienten mit Hepatitis. *f/k* Quotient aus dem Verhältnis von freiem konjugiertem Aldosteron

Fig. 8



Die Ausscheidung von freiem (●) und konjugiertem (○) Aldosteron bei Normalen und Herzkranken mit einer Stauungsinsuffizienz.

Fig. 9



Die Ausscheidung von exogenem d/l-Aldosteronmonoacetat bei Normalen und Patienten mit vermindertem Glomerulumsfiltrat

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurde nach einer kurzen Einleitung, die die Stellung des Aldosterones unter den anderen NNR-Hormonen umreißt, ein Überblick der Entwicklung der wissenschaftlichen Arbeiten gegeben, welche zur Auffindung, chemischen Darstellung und Nachweismethoden des Aldosterones führten.

Im allgemeinen Teil wurden die derzeit gültigen Vorstellungen über die physiologische Lenkung des Aldosterones und die Regulationsmechanismen seiner Sekretion dargelegt. Es ist angenommen worden, daß die Aldosteronproduktion durch Volumenrezeptoren geregelt wird, die sich an einer definierten Stelle des Gefäßsystemes befinden. Es wäre dann für die Regulation nicht das ganze intravasale Volumen maßgebend, sondern der Füllungszustand in einem volumenempfindlichen Gefäßabschnitt. Andere Untersucher glauben allerdings nicht an die Volumenrezeptoren. Sie nehmen an, daß die Aldosteronproduktion durch Verschiebung der intrazellulären Na : K - Relation geregelt wird.

Bei bestimmten Krankheitsbildern ließ sich der Hyperaldosteronismus auf keine Weise befriedigend erklären. Wir kamen deshalb zu der Vermutung, daß bei bestimmten Herz- und Leberkrankheiten der Aldosteronmetabolismus und damit seine Ausscheidung gestört ist.

Von der nachweisbaren Aldosteronausscheidung ist ein Teil freies, unkonjugiertes Aldosteron, das also nicht auf den Leberstoffwechsel angewiesen ist. Der andere Teil ist das 3-oxo-Konjugat. Wir haben nun diese beiden Fraktionen getrennt quantitativ im Harn bestimmt und den Quotienten "Freies Ald./3-oxo-Aldost." gebildet. Dieser Quotient ist bei Gesunden unter verschiedenen Versuchsbedingungen 0,19.

Bei Herzinsuffizienzen mit Rechtsstauung ist er	1,18;
Bei kompensierten Leberzirrhosen ist er	0,91;
Bei Hepatitiden ist er	3,77;
Bei dekompenzierten Leberzirrhosen ist er	9,48.

Man sieht, daß mit zunehmender Schwere der Leberschädigung die Ausscheidung an freiem Aldosteron immer mehr die Ausscheidung der Konjugatform überwiegt. Das darf als Beweis dafür betrachtet werden, daß die Leber maßgebend an der Inaktivierung und Ausscheidung des Aldosterones beteiligt ist.

In weiteren Untersuchungen wurde gezeigt, daß auch die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluß auf die Aldosteronausscheidung hat. Bei eingeschränktem Glomerulusfiltrat ist die Ausscheidungsmöglichkeit für das Aldosteron spürbar quantitativ begrenzt. Eine exogene Aldosteronbelastung tritt dann in der Ausscheidung nicht mehr in Erscheinung.

E. L I T E R A T U R

1. T. Addison: On the constitutional and local effects of diseases of the suprarenal capsules. London, Highley 1855.
C.E. Brown-Sequard: Experimental research on the physiology and pathology of the adrenal capsules. Compt. rend. soc. Biol. 43, 422, 1856.
2. E.J. Baumann und S. Kurland: Changes in the inorganic constituents of blood in suprarenalektomised cats and rabbits. J. Biol. chem. 1, 281.
3. D. Marine, E. J. Baumann: Duration of life after suprarenalektomy in cats and attempts to prolong it by injektion of solutiones containing sodium salts, glucose and glycerol. Am J. Phys. 81, 86, 1927.
4. T.D. Wheeler, S. Vincent: The question as to the relative importance to life of cortex and medulla of the adrenal bodies. Trans. Roy. Soc. Can. II, 125, 1927.
5. R.L. Zwemer: An experimental study of the adrenal cortex. Am. J. Physiol. 79, 658, 1927.
6. F.A. Hartman: Cortin, vital Hormone of adrenal cortex. Endocrin. 14, 229, 1930.
7. F.A. Hartman, A.H. Aaron: J.B. Colp: The use of cortin in addisons disease. Endocr. 14, 438, 1930.
8. G.A. Harop, W.M. Nicholson, M. Strauss: Studies on the suprarenal cortex. The influence of the cortical hormone upon the excretion of water and electrolytes in the suprarenalektomised dog. J. Exp. Med. 64, 233, 1936.
9. S. A. Simpson, J.F. Tait, J.E. Bush: Secretion of a salt retaining hormone by the mammalian adrenal cortex. Lancet II, 226, 1952.
10. Simpson, Tait, Wettstein, Neher, v. Euw, Reichstein: Isolierung eines neuen kristallisierten Hormones aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel. Exp. 9, 33, 1953.

11. Simpson, Tait, Neher, v. Euw, Schindler, Reichstein: Die Konstitution des Aldosterones. *Helv. Acta* 37, 1200, 1954.
12. J. Schmidlin, G. Anner, J.R. Billeter, A. Wettstein: Totalsynthese des racemischen Aldosterones, *Exp. II*, 365, 1955.
13. Conn, J. W.: Primary aldosteronism, a new clinical syndrom. *J. lab. clin. Med.* 45, 6, 1955.
14. R. L. Landau, D. M. Bergental, K. Lugibihl, M. E. Kascht: *J. clin. endocr. and metabol.* 15, 1194, 1954.
15. F. C. Bartter, D. S. Gann: On the haemodynamic regulation of the secretion of Aldosterone. *Circul.* 21, 1016, 1960.
16. H. P. Wolff, K. R. Koczorek, E. Buchborn: Aldosterone, an international symposium. J. A. Churchill Ltd, London 1958.
18. J. J. Chart. E. G. Shippley: *J. clin. invest.* 32, 560, 1953.
19. A. Zaffaroni, R. B. Burton and E. A. Keutman: *J. Biol. chem.* 1949.
20. J. E. Bush: *Biochem. J.* 1952, Vol. 50/3, 370.
21. H. Schwiegk: *Verh. d. Deutsch. Gesellsch. für Kreislaufforschung*, 25. Tagung, Seite 202.

Außerdem wurde an Literatur verwendet:

A. Labhardt: *Klinik der Inneren Sekretion*, 1959.

W. Siegenthaler: *Klinische Physiologie und Pathologie des Wasser- und Salzhaushaltes* (Springer 1961).

Mein besonderer Dank gebührt den Herrn Professoren H. Schwiegk und H. P. Wolff für die großzügige Überlassung des Themas und ihr unermüdliches Interesse an dem Fortschreiten meiner Arbeit im Verlaufe von 4 1/2 Jahren.

Großen Dank schulde ich auch Herrn Dr. Koczorek für seine stete Hilfsbereitschaft in allen großen und kleinen Problemen.

Herzlichen Dank auch den beiden Damen, Fräulein Schack und Fräulein Selbher, für ihre immer freundliche Unterstützung bei den Experimenten.

LEBENS LAUF

Am 16. Januar 1931 wurde ich, Berthold Leibrecht, zusammen mit meinem Zwillingsbruder Klaus geboren. Unsere Eltern waren der Rechtsanwalt Dr. Otto Leibrecht und seine Ehefrau Georgine, geb. Gebhardt. Der Geburtsort war Krailling im Landkreis Starnberg. Vom 12. April 1937 bis zum 16. Juli 1941 besuchte ich die Volksschule in Planegg. Dann trat ich über die Oberrealschule Gräfelfing, in welcher ich nach 8jähriger Schulzeit die Reifeprüfung ablegte.

Danach trat ich in ein Lehrverhältnis als Maschinenschlosser bei der Firma F. Deckel für Präzisionsmechanik, München. Dieses Lehrverhältnis endete nach 2jähriger Lehrzeit mit der Facharbeiterprüfung für Maschinenschlosser vor der Industrie und Handelskammer München. Im Anschluß daran, November 1951, ging ich als Einwanderer nach Montreal, Canada, wo ich 2 Jahre lang als Facharbeiter tätig war. Neben meiner Arbeit hörte ich an den Montrealer Hochschulen Vorlesungen über Weltliteratur und Mathematik.

Im Oktober 1953 kehrte ich nach München zurück, um ein Studium zu beginnen, da mein Vater mir finanzielle Unterstützung angeboten hatte. Auf Wunsch meines Vaters begann ich im November 1953 mit dem Studium der Physik an der Technischen Hochschule in München. Nach einem Jahr in München studierte ich ein Jahr an der Technischen Universität Berlin.

Da das Physikstudium mich nicht zu der inneren Befriedigung gelangen ließ, die vor allem mein Vater sich für mich versprochen hatte, begann ich 1955 in München mit dem Studium der Medizin. Den Beruf eines Arztes einmal ergreifen zu können, war ein alter, schon in der Schulzeit gehegter Wunsch und Plan, den ich nur durch widrige Umstände und durch den ausdrücklichen Wunsch meines Vaters nicht verwirklichen konnte.

Im Dezember 1960 beendete ich meine fünfjährige Studienzeit an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München mit dem Staatsexamen für Mediziner.

